

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号
特開2001-11060
(P2001-11060A)

(43)公開日 平成13年1月16日(2001.1.16)

(51)Int.Cl.⁷
C 0 7 D 263/34

識別記号

F I
C 0 7 D 263/34

テームコード*(参考)
4 C 0 5 6

審査請求 未請求 請求項の数8 O L (全 5 頁)

(21)出願番号 特願平11-181933

(22)出願日 平成11年6月28日(1999.6.28)

(71)出願人 000004101

日本合成化学工業株式会社
大阪府大阪市北区大淀中一丁目1番88号
梅田スカイビル タワーイースト

(72)発明者 勝浦 章夫

大阪府茨木市室山二丁目13番1号 日本合
成化学工業株式会社中央研究所内

(72)発明者 米澤 あずさ

大阪府茨木市室山二丁目13番1号 日本合
成化学工業株式会社中央研究所内

(72)発明者 平田 和正

大阪府茨木市室山二丁目13番1号 日本合
成化学工業株式会社中央研究所内

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 新規オキサゾール化合物及びその製造方法

(57)【要約】

【課題】 本発明は、C型肝炎治療薬等の医薬原料として有用な新規なオキサゾール化合物及びその製造方法を提供する。

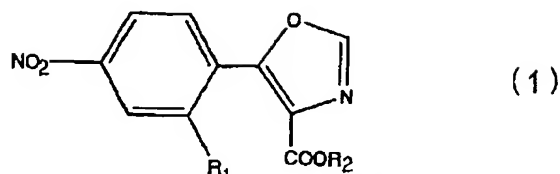
【解決手段】 5-(2-置換-4-ニトロフェニル)-4-カルボアルコキシオキサゾール及びその加水分解物等の新規オキサゾール化合物が安息香酸類とイソシアノ酢酸エステル類とを反応させ、必要に応じてさらに加水分解を実施することによって製造される。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記式（1）で示される新規オキサゾール

ル化合物。

【化1】



ここでR₁はアルコキシル基又はハロゲンを、R₂は水素又はアルキル基を示す

【請求項2】 化合物が5-（2-メトキシ-4-ニトロフェニル）-4-オキサゾールカルボン酸である請求項1記載の新規オキサゾール化合物。

【請求項3】 化合物が5-（2-クロロ-4-ニトロフェニル）-4-カルボエトキシオキサゾールである請求項1記載の新規オキサゾール化合物。

【請求項4】 化合物が5-（2-メトキシ-4-ニトロフェニル）-4-カルボメトキシオキサゾールである請求項1記載の新規オキサゾール化合物。

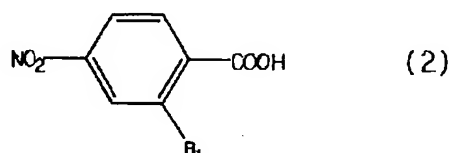
【請求項5】 化合物が5-（2-クロロ-4-ニトロフェニル）-4-カルボメトキシオキサゾールである請求項1記載の新規オキサゾール化合物。

【請求項6】 化合物が5-（2-メトキシ-4-ニトロフェニル）-4-オキサゾールカルボン酸である請求項1記載の新規オキサゾール化合物。

【請求項7】 化合物が5-（2-クロロ-4-ニトロフェニル）-4-オキサゾールカルボン酸である請求項1記載の新規オキサゾール化合物。

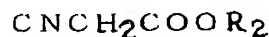
【請求項8】 下記式（2）で示される安息香酸類と下記式（3）で示されるイソシアノ酢酸類とを反応させることを特徴とする請求項1記載の新規オキサゾール化合物の製造方法。

【化2】



ここでR₁はアルコキシル基又はハロゲンを示す

【化3】



ここでR₂は水素又はアルキル基を示す

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、抗ガン剤中間体等の医薬原料として有用な新規なオキサゾール化合物及びその製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】置換基をもつオキサゾール化合物として例えば特開昭4-134078号公報に5-置換オキサゾール-4-カルボン酸が記載されている。該公報に置換基として置換フェニル基が挙げられているが、p-トルイル、p-クロロフェニル等が例示されているに過ぎない。しかも、該公報には抗生物質の中間体としての用途が記載されているのみである。

【0003】

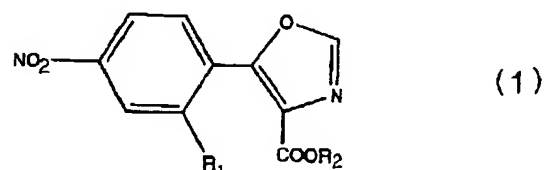
【発明が解決しようとする課題】本発明では、抗ガン剤中間体等の医薬原料として有用な新規なオキサゾール化合物及びその製造方法を提供するものである。

【0004】

【課題を解決するための手段】しかるに本発明者は、下記式（1）で示される新規オキサゾール化合物

【化4】

(3)

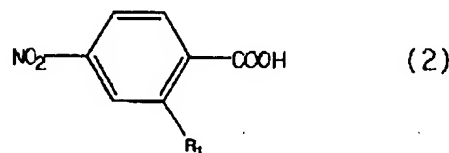


ここでR₁はアルコキシル基又はハロゲンを、R₂は水素又はアルキル基を示すが抗ガン剤中間体の原料として有用な新規化合物であること、及び該化合物は下記式

（2）及び（3）で示される安息香酸類とイソシアノ酢酸類とを反応させる場合に容易に製造し得ることを見出し、本発明を完成するに至った。

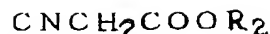
【0005】

【化5】



ここでR₁はアルコキシル基又はハロゲンを示す

【化6】



ここでR₂は水素又はアルキル基を示す

【0006】

【発明の実施の形態】上記においてR₁はアルコキシル基又はハロゲンであり、好ましくはメトキシ基、エトキシ基、クロルが有用である。R₂のアルキル基はメチル基やエチル基である。具体的に新規化合物を例示すれば、

5-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-4-カルボエトキシオキサゾール

5-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-4-カルボエトキシオキサゾール

5-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-4-カルボメトキシオキサゾール

5-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-4-カルボメトキシオキサゾール

5-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-4-オキサゾールカルボン酸

5-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-4-オキサゾールカルボン酸等である。

【0007】本発明の新規化合物のうちカルボアルコキシオキサゾール類は式(2)の安息香酸類、通常はそのクロライドと式(3)のイソシアノ酢酸類、通常はそのエステル類とを、塩基の存在下で有機溶媒中で、反応させて得られる。オキサゾールカルボン酸はかかるカルボアルコキシオキサゾール類を加水分解して得られる。

【0008】反応温度は通常0~50℃、反応時間は2~4時間が適当である。塩基としてはトリエチルアミン、トリブチルアミン等の有機塩基、第三級ブトキシカリウム等のアルコラート、リチウムハイドライド等のアルカリ金属水素化物等の無機塩基が挙げられ、好ましくはトリエチルアミンが用いられる。該塩基はイソシアノ酢酸エステル類に対して通常等モル以上、好ましくは4~6倍モル使用される。

【0009】溶媒としてはN,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素等が使用される。該溶媒は単独で又は混合して用いられ、通常安息香酸類の1重量部に対して約3~10重量倍用いられる。反応生成液からは濃縮、蒸留、晶析等の常套手段でカルボアルコキシオキサゾール類が取得され、適宜精製して製品化される。オキサゾールカルボン酸はかかるカルボアルコキシオキサゾール類を加水分解して得られる。

【0010】加水分解は水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基の存在下で水又は含水アルコール中で、室温~50℃の温度、1~5時間の反応時間で行われる。該無機塩基はカルボアルコキシオキサゾール類に

(3)

対して通常等モル以上、好ましくは1.0~1.5倍モル使用される。

【0011】本発明で使用されるすべての薬剤の仕込み手段は任意であり、一括仕込み、分割仕込み、連続仕込み、滴下仕込み等いずれも実施可能であるが、特に一括仕込みが有利である。

【0012】

【実施例】以下、本発明を実例を挙げて詳述する。

「%」は重量基準である。

実施例1

5-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-4-カルボエトキシオキサゾールの合成

2-メトキシ-4-ニトロ安息香酸17.7g(0.09モル)をN,N-ジメチルホルムアミド80mlに溶解し、チオニルクロライド11.9g(0.09モル)を1時間かけて滴下し2-メトキシ-4-ニトロ安息香酸クロライドを合成した。これとは別にN,N-ジメチルホルムアミド50mlにトリエチルアミン30.4g(0.3モル)、イソシアノ酢酸エチル11.3g(0.1モル)を溶解し0℃に保持しながら、これに先の酸クロライドのN,N-ジメチルホルムアミド溶液を滴下し4時間反応した。反応終了後、反応生成液を濾過し濾液を濃縮した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、5-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-4-カルボエトキシオキサゾール17.2g(0.59モル)を得た。2-メトキシ-4-ニトロ安息香酸に対して65.3%の収率であった。

【0013】該化合物の特性値は以下の通りであった。MP:106~107℃ MS(m/z):292(M⁺)
1H-NMR(ppm,溶媒CDCl₃):1.32(t,3H)、3.94(s,3H)、4.34(q,2H)、7.69(d,1H)、7.85(d,1H)、7.94(dd,1H)、8.01(s,1H)
13C-NMR(ppm,溶媒CDCl₃):14.2, 56.3, 61.4, 106.3, 115.3, 122.5, 130.2, 132.1, 150.1, 150.3, 150.6, 158.0, 161.3

【0014】該化合物の特性値は以下の通りであった。

MP:106~107℃

MS(m/z):292(M⁺)

1H-NMR(ppm,溶媒CDCl₃):1.32(t,3H)、3.94(s,3H)、4.34(q,2H)、7.69(d,1H)、7.85(d,1H)、7.94(dd,1H)、8.01(s,1H)
13C-NMR(ppm,溶媒CDCl₃):14.2, 56.3, 61.4, 106.3, 115.3, 122.5, 130.2, 132.1, 150.1, 150.3, 150.6, 158.0, 161.3

【0014】実施例2

5-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-4-オキサゾールカルボン酸の合成

メタノール50mlに5-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-4-カルボエトキシオキサゾール15.0g(0.051モル)と25%水酸化ナトリウム9.8g(0.061モル)を加え40℃で加水分解反応を4時間行った。反応液を濾過し5-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-4-オキサゾールカルボン酸ナトリ

ウム塩が粗ケーキとして得られた。これを水1000mlに溶解し35%塩酸で系のpHを2とした。析出した結晶を濾過して単離し5-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-4-オキサゾールカルボン酸12.2g(0.046モル)を得た。5-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-4-カルボエトキシオキサゾールに対する収率は90.2%であった。

【0015】該化合物の特性値は以下の通りであった。
MP: 215℃ (decomp.)
MS (m/z): 264 (M⁺)
1H-NMR (ppm, 溶媒DMSO-d₆): 3.35 (b, 1H)、3.92 (s, 3H)、7.79 (d, 1H)、7.91 (s, 1H)、7.94 (d, 1H)、8.63 (s, 1H)
13C-NMR (ppm, 溶媒DMSO-d₆): 56.5, 106.6, 115.2, 122.7, 130.5, 132.3, 149.1, 149.7, 152.1, 157.7, 162.5

【0016】実施例3

5-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-4-カルボエトキシオキサゾールの合成
実施例1の2-メトキシ-4-ニトロ安息香酸の代わりに、2-クロロ-4-ニトロ安息香酸18.1g(0.09モル)を用いた以外は、同様の実験を行った。5-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-4-カルボエトキシオキサゾールが17.4g(0.059モル)得られた。2-クロロ-4-ニトロ安息香酸に対する収率は65.2%であった。

【0017】該化合物の特性値は以下の通りであった。
MP: 140~141℃
MS (m/z): 261 (M-35.5)
1H-NMR (ppm, 溶媒CDCl₃): 1.31 (t, 3H)、4.34 (q, 2H)、7.79 (d, 1H)、8.09 (s, 1H)、8.24 (dd, 1H)、8.40 (d, 1H)
13C-NMR (ppm, 溶媒CDCl₃): 14.1, 61.8, 121.4, 125.1, 130.8, 132.7, 133.3, 135.7, 149.2, 150.5, 151.1, 160.7,

【0018】実施例4

5-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-4-カルボエトキシオキサゾールの合成
実施例2の5-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-4-カルボエトキシオキサゾールの代わりに、5-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-4-カルボエトキシオキサゾール15.13g(0.051モル)を用いた以外は、同様の実験を行った。但し、途中単離したケーキは5-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-4-オキサゾールカルボン酸ナトリウム塩であった。得ら

れた5-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-4-オキサゾールカルボン酸は12.53g(0.046モル)であり、5-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-4-カルボエトキシオキサゾールに対しての収率は91.5%であった。

【0019】該化合物の特性値は以下の通りであった。
MP: 181℃ (decomp.)
MS (m/z): 233 (M-35.5)
1H-NMR (ppm, 溶媒DMSO-d₆): 3.34 (b, 1H)、7.99 (d, 2H)、8.31 (d, 1H)、8.48 (s, 1H)、8.72 (s, 1H)
13C-NMR (ppm, 溶媒CDCl₃): 122.2, 124.7, 130.9, 133.1, 134.1, 134.4, 149.3, 152.8, 161.9,

【0020】実施例5

5-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-4-カルボメトキシオキサゾールの合成
実施例1のイソシアノ酢酸エチルの代わりに、イソシアノ酢酸メチル9.9g(0.1モル)を用いた以外は、同様の実験を行った。5-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-4-カルボメトキシオキサゾールが15.4g(0.055モル)得られた。2-メトキシ-4-ニトロ安息香酸に対する収率は61.5%であった。

【0021】該化合物の特性値は以下の通りであった。
MP: 186~187℃
MS (m/z): 278 (M+)
1H-NMR (ppm, 溶媒CDCl₃): 3.87 (s, 3H)、3.49 (s, 3H)、7.69 (d, 1H)、7.85 (d, 1H)、7.96 (dd, 1H)、8.01 (s, 1H)
13C-NMR (ppm, 溶媒CDCl₃): 52.3, 56.3, 61.4, 106.4, 115.4, 122.3, 130.0, 132.0, 150.2, 150.4, 158.0, 161.7

【0022】実施例6

5-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-4-カルボメトキシオキサゾールの合成
実施例1の2-メトキシ-4-ニトロ安息香酸の代わりに、2-クロロ-4-ニトロ安息香酸18.1g(0.09モル)を、イソシアノ酢酸メチル9.9g(0.1モル)をそれぞれ用いた以外は、同様の実験を行った。5-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-4-カルボメトキシオキサゾールが16.2g(0.057モル)得られた。2-クロロ-4-ニトロ安息香酸に対する収率は63.7%であった。

【0023】該化合物の特性値は以下の通りであった。
MP: 121~122℃

MS (m/z) : 247 (M-35.5)
1H-NMR (ppm, 溶媒CDCl₃) :
3.88 (s, 3H)、7.77 (d, 1H)、8.07 (s, 1H)
8.24 (dd, 1H) 8.40 (d, 1H)
13C-NMR (ppm, 溶媒CDCl₃) : 52.3
121.3 125.0 130.3 132.3
133.1 135.4 149.0 15

【手続補正書】

【提出日】平成12年5月24日(2000.5.24)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0001

【補正方法】変更

【補正内容】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、C型肝炎治療薬等の医薬原料として有用な新規なオキサゾール化合物及びその製造方法に関する。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0002

【補正方法】変更

【補正内容】

【0002】

【従来の技術】置換基をもつオキサゾール化合物として例えば特開平4-134078号公報に5-置換オキサゾール-4-カルボン酸が記載されている。該公報に置換基として置換フェニル基が挙げられているが、p-トルイル、p-クロロフェニル等が例示されているに過ぎない。しかも、該公報には抗生物質の中間体としての用途が記載されているのみである。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0003

【補正方法】変更

【補正内容】

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明では、C型肝炎治療薬等の医薬原料として有用な新規なオキサゾール化合物及びその製造方法を提供するものである。

0.5 151.0 160.9

【0024】

【発明の効果】本発明は、抗ガン剤中間体等の医薬原料として有用な新規なオキサゾール化合物、即ち5-(2-置換-4-ニトロフェニル)-4-カルボアルコキシオキサゾールや5-(2-置換-4-ニトロフェニル)-4-オキサゾールカルボン酸等が得られる。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0004

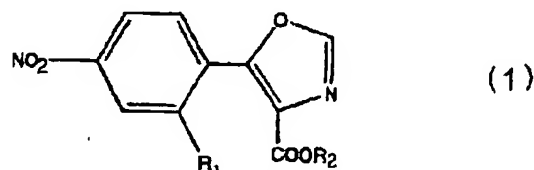
【補正方法】変更

【補正内容】

【0004】

【課題を解決するための手段】しかるに本発明者は、下記式(1)で示される新規オキサゾール化合物

【化4】



ここでR₁はアルコキシル基又はハロゲン、R₂は水素又はアルキル基を示すがC型肝炎治療薬の原料として有用な新規化合物であること、及び該化合物は下記式

(2)及び(3)で示される安息香酸類とイソシアノ酸類とを反応させる場合に容易に製造し得ることを見出し、本発明を完成するに至った。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0024

【補正方法】変更

【補正内容】

【0024】

【発明の効果】本発明は、C型肝炎治療薬等の医薬原料として有用な新規なオキサゾール化合物、即ち5-(2-置換-4-ニトロフェニル)-4-カルボアルコキシオキサゾールや5-(2-置換-4-ニトロフェニル)-4-オキサゾールカルボン酸等が得られる。

フロントページの続き

Fターム(参考) 4C056 AA01 AB01 AC02 AD01 AE03
AF01 BA07 BB14 BC01